

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Protevasc 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje trimetazidini dihydrochloridum 35 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sójový lecithin (E322) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Růžové kulaté bikonvexní tablety o průměru přibližně 8 mm, bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Trimetazidin je indikován jen u dospělých jako přídatná léčba k symptomatické léčbě pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří jsou nedostatečně kontrolováni nebo netolerují antianginózní léčbu první volby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna tableta trimetazidinu 35 mg 2krát denně, tj. jedna ráno a jedna večer, v průběhu jídla.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg denně ráno v průběhu jídla.

Starší pacienti

U starších pacientů může dojít ke zvýšení hladiny trimetazidinu v důsledku snížené funkce ledvin způsobené věkem (viz bod 5.2). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) (viz body 4.4 a 5.2) je doporučená dávka 1 tableta 35 mg denně ráno v průběhu jídla. Při titraci dávky u starších pacientů je třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známá hypersenzitivita na produkty ze sóji nebo arašídů.
- Parkinsonova choroba, příznaky parkinsonismu, tremor, syndrom neklidných nohou a další příbuzné poruchy hybnosti.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě těžké poruchy funkce jater se vzhledem k nedostatku klinických zkušeností tento přípravek nedoporučuje.

Tento přípravek není indikován k léčbě záchvatů anginy pectoris ani pro počáteční léčbu nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu, nemá být užíván v předhospitalizační fázi nebo během prvních dní hospitalizace.

V případě záchvatu anginy pectoris je třeba přehodnotit koronární onemocnění a zvážit přizpůsobení léčby.

Trimetazidin může způsobit nebo zhoršit příznaky parkinsonismu (tremor, akinézu, hypertonii), které by měly být pravidelně vyšetřovány, zvláště u starších pacientů. V nejasných případech by měli být pacienti doporučeni na příslušné neurologické vyšetření.

Výskyt pohybových poruch jako jsou příznaky parkinsonismu, syndrom neklidných nohou, třesy, nestabilní chůze by měly vést k definitivnímu ukončení léčby trimetazidem.

Tyto případy mají nízký výskyt a jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby. Většina pacientů se uzdravila během 4 měsíců po ukončení léčby trimetazidem. Pokud příznaky parkinsonismu přetrvávají déle než čtyři měsíce po přerušení léčby, je třeba vyžádat posudek neurologa.

V souvislosti s nestabilitou při chůzi nebo hypotenzí může docházet k pádům, zvláště u pacientů, kteří užívají antihypertenziva (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba při předepisování trimetazidinu pacientům, u kterých se očekává zvýšená expozice:

- středně těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 5.2),
- starší pacienti, kterým je více než 75 let (viz bod 4.2)

Sója

Přípravek Protevasc 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje sójový lecithin. Pacienti se známou alergií na sóju a arašidy nesmí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly zjištěny žádné lékové interakce.

Klinické studie provedené s trimetazidem neprokázaly žádné farmakokinetické interakce s jinými léčivy, ani u starší populace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání trimetazidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod

nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podání přípravku v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se trimetazidin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Protevasc se během kojení nemá podávat.

Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trimetazidin nemá hemodynamické účinky v klinických studiích, nicméně po uvedení na trh byly zaznamenány případy závratě a ospalosti (viz bod 4.8), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny za použití následujícího pravidla vyjadřujícího skupiny frekvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Preferovaný název
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy
	Není známo	Extrapyramidové symptomy (tremor, akinéza, hypertonie), nestabilní chůze, syndrom neklidných nohou, ostatní příbuzné poruchy hybnosti, obvykle reverzibilní po vysazení léčby. Poruchy spánku (nespavost, ospalost)
Poruchy ucha a labyrintu	Není známo	Vertigo
Srdeční poruchy	Vzácné	Palpitace, extrasystoly, tachykardie
Cévní poruchy	Vzácné	Arteriální hypotenze, ortostatická hypotenze, která může být spojena s malátností, závratí nebo pádem, zvláště u pacientů užívajících antihypertenziva, zčervenání.
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, dyspepsie
	Není známo	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, svědění, kopřivka
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), angioedém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Agranulocytóza Trombocytopenie Trombocytopenická purpura
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hepatitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jsou dostupné omezené informace o předávkování trimetazidinem. Léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardioterapie, jiná kardiaka

ATC kód: C01EB15

Mechanismus účinku

Trimetazidin inhibuje β -oxidaci mastných kyselin blokováním dlouhého řetězce mitochondriální 3-ketoacyl CoA thiolázy, který zvyšuje oxidace glukosy. Ischemická buňka, kde je energie získaná během oxidace glukosy, vyžaduje menší spotřebu kyslíku než u procesu β -oxidace. Zesílení oxidace glukosy optimalizuje procesy buněčné energie, tím udržuje vhodný energetický metabolismus během ischemie.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má trimetazidin metabolické účinky, zachovává intracelulární hladiny vysoce energetických fosfátů v myokardu. Antiischemické účinky jsou dosaženy bez průvodních hemodynamických účinků.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost trimetazidinu v léčbě u pacientů s chronickou anginou pectoris, buď samostatně, nebo pokud byl přínos jiných antianginózních léků nedostatečný. V randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii s 426 pacienty (TRIMPOL-II), trimetazidin (60 mg/den) přidaný k metoprololu 100 mg denně (50 mg dvakrát denně) po dobu 12 týdnů léčby signifikantně zlepšil statistické parametry zátěžových testů a klinické symptomy v porovnání s placebem: celkovou dobu zátěže + 20,1 s, $p=0,023$, celkovou vynaloženou práci + 0,54 METs (metabolický ekvivalent), $p=0,001$, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm + 33,4 s, $p=0,003$, doba do začátku anginy + 33,9 s, $p=0,001$, výskyt anginózních záchvatů za týden - 0,73, $p=0,014$ a týdenní spotřebu krátkodobě působících nitrátů, - 0,63, $p=0,032$, bez hemodynamických změn.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s 223 pacienty (Sellier), 1 tableta trimetazidinu 35 mg s řízeným uvolňováním (dvakrát denně) přidaná k 50 mg atenololu (jednou denně) po dobu 8 týdnů způsobila signifikantní prodloužení (+ 34,4 s, $p=0,03$) doby do vzniku deprese ST úseku o 1 mm u zátěžových testů, v podskupině pacientů ($n=173$), v porovnání s placebem, 12 hodin po podání přípravku.

Signifikantní rozdíl byl také prokázán u doby do začátku anginy pectoris ($p=0,049$). Signifikantní rozdíl nebyl nalezen mezi skupinami pro další sekundární cílové parametry účinnosti (celková doba zátěže, celková vynaložená práce a klinické cílové parametry účinnosti).

Ve tříměsíční, dvojitě zaslepené, randomizované studii (Vasco studie) s 1962 pacienty byly testovány atenolol 50 mg/den, dvě dávky trimetazidinu (70 mg/den a 140 mg/den) versus placebo. V celkové populaci, zahrnující asymptomatické i symptomatické pacienty, neprokázal trimetazidin přínos v ergometrických cílových parametrech účinnosti (celková doba zátěže, dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm a dobu do začátku anginy pectoris) a v klinických cílových parametrech účinnosti. Avšak v podskupině symptomatických pacientů ($n=1574$) definovaných v následné analýze trimetazidin (140 mg) signifikantně zlepšil celkovou dobu zátěže (+ 23,8 s versus +13,1 s placebo; $p=0,001$) a dobu do začátku anginy pectoris (+ 46,3 s versus + 32,5 s placebo; $p=0,005$).

Pokusy u zvířat

Trimetazidin:

- pomáhá zachovat energetický metabolismus srdce a neurosenzorické tkáně při ischemii a hypoxii,
- snižuje intracelulární acidózu a změny v transportu iontů, které nastávají při ischemii,
- snižuje migraci a infiltraci neutrofilů v ischemické a reperfuční srdeční tkáni; dále snižuje rozsah experimentálního infarktu,
- dosahuje svého účinku bez jakéhokoli přímého účinku na hemodynamiku.

Testy u člověka

Dle kontrolovaných studií u pacientů s anginou pectoris je trimetazidin schopen:

- prodloužit čas do nástupu námahové anginy pectoris vyvolané zátěží od 15. dne léčby,
- snížit frekvenci anginózních záchvatů,
- významně snížit spotřebu nitrátů,
- zlepšit levokomorovou dysfunkci během ischemie,
- dosáhnout svého účinku bez jakéhokoli přímého účinku na hemodynamiku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je maximální plasmatická koncentrace dosažena průměrně za 5 hodin po požití. Po 24 hodinách jsou plasmatické koncentrace stále rovny nebo vyšší než 75 % maximální plasmatické koncentrace po 11 hodinách.

Rovnovážného stavu je dosaženo nejpozději po 60 hodinách. Farmakokinetické parametry přípravku Protevasc nejsou ovlivněny požitím potravy.

Zdánlivý distribuční objem je 4,8 l/kg (což svědčí o dobré tkáňové distribuci); vazba trimetazidinu na proteiny krevní plasmy je nízká: *in vitro* stanovená hodnota je 16 %. Trimetazidin je eliminován převážně močí, většinou v nezměněné formě.

Průměrný eliminační poločas přípravku Protevasc je 7 hodin u mladých zdravých dobrovolníků a 12 hodin u jedinců starších 65 let.

Celková clearance trimetazidinu je výsledkem renální clearance přímo korelované s clearance kreatininu a v menším měřítku hepatální clearance, která klesá s věkem.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Starší pacienti

Celková clearance je snížena u starších pacientů z důvodu poklesu renálních funkcí, který souvisí s věkem. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika trimetazidinu není významněji ovlivněna věkem. Expozice se zvýšila jen 1,1krát u dobrovolníků ve věku 55 až 65 let a 1,4krát u dobrovolníků starších 75 let, což není důvodem k úpravě dávkování.

V porovnání s běžnou populací nebylo u populace starších pacientů pozorováno žádné bezpečnostní riziko.

Porucha funkce ledvin

V porovnání se zdravými dobrovolníky s normální funkcí ledvin je expozice trimetazidinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) po podání jedné tablety trimetazidinu 35 mg denně zvýšena v průměru asi 2krát a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) po podání jedné tablety trimetazidinu 35 mg každý druhý den zvýšena v průměru 3,1krát (viz body 4.2 a 4.3).

V porovnání s běžnou populací nebylo u pacientů s poruchou funkce ledvin pozorováno žádné bezpečnostní riziko.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vysoké dávky trimetazidinu podávané psům (intravenózně 16x převyšující terapeutické dávky, perorálně 60x převyšující terapeutické dávky) vyvolaly klinické příznaky vazodilatace, která se manifestovala edémem, erytémem, podrážděním patra a celkovou únavou zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

- mikrokrytalická celulóza (typ 102)
- předbobtnalý škrob (částečně předbobtnalý kukuřičný škrob)
- hypromelosa
- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- magnesium-stearát

Potahová vrstva:

- částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
- mastek
- oxid titaničitý (E171)
- makrogol 3350
- sójový lecithin (E322)
- červený oxid železitý (E172)
- žlutý oxid železitý (E172)
- černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: 30, 60, 120 a 180 tablet s prodlouženým uvolňováním v Al/PVC blistrech a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapešť
Gyömrői út 19-21.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/686/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 10. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2018